

| | | | |
|---|--|----------|-----------|
| 氏 名 | TAUFIK FATWA NUR HAKIM | | |
| 授与した学位 | 博 士 | | |
| 専攻分野の名称 | 統合科学 | | |
| 学位授与番号 | 博甲第 | 7 1 6 2 | 号 |
| 学位授与の日付 | 2 0 2 4 年 9 月 2 5 日 | | |
| 学位授与の要件 | ヘルスシステム統合科学研究科 ヘルスシステム統合科学専攻 (学位規則第4条第1項該当) | | |
| 学位論文の題目 | Development of Peptide Nanomicelle for siRNA Delivery into Cancer Cells (がん細胞への siRNA 送達のためのペプチドナノミセルの開発) | | |
| 論文審査委員 | 教授 二見 淳一郎 | 教授 大槻 高史 | 准教授 渡邊 和則 |
| 学位論文内容の要旨 | | | |
| <p>This study described the development of peptide-nanomicelle for siRNA delivery into cancer cells. This thesis is divided into four chapters: Chapter 1, Chapter 2, Chapter 3, and Chapter 4. Chapter 2, 3 and 4 are further subdivided into five sections: Abstract, Introduction, Material and Methods, Results and Discussion, and Conclusion.</p> <p>Chapter 1: a general introduction. This chapter briefly explains cancer and therapeutic limitation, siRNA in cancer therapy, nanomicelles as siRNA delivery, surfactant-like peptide, design criteria for effective siRNA delivery, DY750, and iRGD.</p> <p>Chapter 2: the development of peptide amphiphiles. This chapter discusses the development of peptide amphiphiles and the screening process to determine the best modification for siRNA delivery. It begins with examining the effect of alkylation of the hydrophobic part and addition of polyarginine in the hydrophilic part of GAVILRR peptide on the critical aggregation concentration, nanoparticle size, and binding ability to siRNA. Later, the characteristics of the selected peptide are discussed, including zeta potential, stability in storing, protection from enzyme degradation, and cellular uptake efficiency in cancer cells.</p> <p>Chapter 3: the comparison of GAVILRn peptide series and other peptide amphiphiles. This chapter discusses physicochemical characteristics of GAVILRn peptide series compared to other peptide amphiphiles and their effectiveness in cell internalization. The GAVILRn peptide series demonstrated relatively lower efficiency in cellular uptake compared to other peptides. However, they offer increased flexibility for modification using photosensitizer compounds due to their lower cytotoxicity.</p> <p>Chapter 4: the development of peptide nanomicelle for siRNA delivery into cancer cells. This chapter discusses the modification of nanomicelles with DY-750 photosensitizer and iRGD tumor homing peptide and evaluates their efficiency in RNA interference. The study begins with an investigation into the most efficient concentration of DY-750 for promoting endosomal escape, subsequently determining the optimal formulation of iRGD. The optimal formulation is then utilized to assess the ability of the systems to target specific cell line.</p> | | | |

論文審査結果の要旨

本研究では、siRNA をがん細胞内に送達するためのキャリアとしてのペプチドナノミセルの開発が行われた。疎水性の N 末端側と親水性・カチオン性の C 末端側の配列をもつ両親媒性ペプチド GAVILRn をベースとして開発を行い、親水部（ポリアルギニン）の長さ、疎水部のアルキル鎖の付加、疎水部の配列変更などを順に行った。そのなかで、ミセルの粒子径、siRNA 搭載、細胞内侵入、RNAi 機構による遺伝子ノックダウンなどの比較を行った。これらの結果、親水部は R8、疎水部には octanoyl 基を N 末につけたもの（PA8 ペプチド）が、siRNA と良く結合して 100-200 nm のナノ粒子を形成し、細胞内にも十分入ることが示された。ただし、遺伝子ノックダウン効率が低いため、細胞内に入ってもエンドソーム内に捉われていると考え、エンドソーム脱出のために光と光増感剤を併用する方法の開発に至った。結果として、PA8 に光増感剤を付加したペプチドにより形成されたナノミセルで siRNA をがん細胞内にデリバリーし、光依存的に遺伝子ノックダウンを引き起こすことが可能になった。これらの結果から、開発した光増感剤搭載ペプチドナノミセルは光照射した部位の疾患原因遺伝子をノックダウンすることでがん治療するための有用なドラッグデリバリーシステムの基盤となることが示された。

これらの研究成果は、バイオ・創薬研究において有用な知見と技術を提供するものだと考え、学位審査委員会は学位論文の内容、による発表内容等を総合的に判断し、本論文は博士（統合科学）に値するものと判定した。